

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 16, 1978, pp. 579–583

Fluorometrische Methode zur Bestimmung von Naproxen und Desmethylnaproxen in Serum und Urin

Von H. Held

I. Medizinische Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. H. P. Mißmahl) des Marienkrankenhauses Hamburg

(Eingegangen am 8. Februar/7. Juli 1978)

Zusammenfassung: Nach Extraktion mit Dichlorethan kann Naproxen und Desmethylnaproxen in Serum und Urin ohne vorherige Trennung fluorometrisch gemessen werden. Die Nachweisbarkeitsgrenze liegt für Naproxen und Desmethylnaproxen im Serum unter 0,2 mg/l und im Urin unter 0,5 mg/l. Nach Inkubation des Urins mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase kann auch der größere Teil des konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen bestimmt werden.

Fluorometric method for the determination of naproxen and demethylnaproxen in serum and urine

Summary: Naproxen and demethylnaproxen can be determined fluorometrically in serum and urine after extraction with dichlorethane, and without prior separation. The detection limit of naproxen and demethylnaproxen is below 0,2 mg/l in serum and below 0,5 mg/l in urine. After incubation of urine with β -glucuronidase/arylsulfatase, most of the conjugated naproxen and demethylnaproxen can be determined.

Einführung

Naproxen ((+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthalinessigsäure) ist ein neueres Antirheumatikum mit nachgewiesener Wirksamkeit und relativ guter Verträglichkeit (1, 2, 3). Bei einer Dosis von 2 bis 3 mal 250 mg pro Tag sind unerwünschte Nebenwirkungen relativ selten. Das Medikament wird im menschlichen Urin unverändert sowie in Form von 6-Desmethylnaproxen (6-O-Propyl- α -methyl-2-naphthalinessigsäure) und der Konjugate – vorwiegend Glucuronide – von Naproxen und Desmethylnaproxen ausgeschieden. Die Messung von Naproxen und seiner Metabolite im Blut und Urin erfolgte bisher mit tritiummarkiertem Naproxen oder gaschromatographisch (4, 5). Im folgenden wird eine fluorometrische Methode beschrieben, mit der Naproxen und Desmethylnaproxen sowie der größere Teil ihrer Konjugate im Serum und Urin gemessen werden können. Nach Abschluß der Untersuchungen wurde uns die Arbeit von Anttila (6) bekannt, in der eine fluorometrische Methode zur Bestimmung von Naproxen im Serum beschrieben wird.

Methodik

Bestimmung von Naproxen und Desmethylnaproxen im Serum

Naproxen und Desmethylnaproxen zeigen eine pH-unabhängige Fluoreszenz. Aufgrund der unterschiedlichen Maxima der Anregungswellenlängen lassen sich Naproxen und Desmethylna-

proxen ohne vorherige Trennung aus einer Serumprobe bestimmen. 0,1 ml Serum werden mit 0,05 ml 3 mol/l HCl und 1 ml Dichlorethan (Uvasol^R, Fa. Merck, Darmstadt) in Plastikreaktionsgefäßen der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg (1,5 ml Inhalt) versetzt und 20 min lang auf einem Mischer (Typ 5432 Fa. Netheler und Hinz, Hamburg) geschüttelt. Nach Zentrifugation in einer Zentrifuge der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg (Typ 5143) (3 min, 8800 g) wird die wäßrige Phase abgesaugt. 0,5 ml der Dichlorethanphase werden in einem zweiten Reaktionsgefäß mit 0,5 ml 1 mol/l NaOH versetzt und 5 min lang geschüttelt. Nach Zentrifugation (3 min, 8800 g) wird die Fluoreszenz der wäßrigen Phase in einer Mikroküvette bei 270 nm Anregungswellenlänge und 363 nm Emissionswellenlänge für Naproxen und 349 nm Anregungswellenlänge und 421 nm Emissionswellenlänge für Desmethylnaproxen in einem Aminco Bowman Spektrofluorometer (Typ J 4-8960 SPF) abgelesen. Die Fluoreszenz des Desmethylnaproxen wurde sofort nach Einbringen der Küvette in das Fluorometer abgelesen. Die Wellenlängen wurden mit Chininsulfat (0,001 g/l) korrigiert (Spaltbreite 0,5 mm).

Messung von Naproxen und Desmethylnaproxen im Urin

Nach Inkubation des Urins mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase läßt sich der größere Teil des konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen bestimmen. Ob bei Verwendung des genannten Enzympräparates auch mit Sulfat verestertes Naproxen bzw. Desmethylnaproxen gemessen wird, ist unbekannt. Sulfatester der beiden Substanzen wurden bisher nicht beschrieben. Durch Extraktion des nicht mit Glucuronidase/Arylsulfatase inkubierten Urins kann der Anteil des nicht konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen bestimmt werden. Durch Subtraktion dieser Werte von der Gesamtkonzentration an konjugiertem und nicht konjugiertem Naproxen und Desmethylnaproxen wird der mit Glucuronsäure konjugierte und der evtl. mit Sulfat veresterte Anteil an Naproxen und Desmethylnaproxen errechnet. Die Kon-

zentration der bisher unbekannten Konjugate von Naproxen und Desmethylnaproxen (7) lässt sich mit dieser Methode nicht erfassen.

Bestimmung des nicht konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen im Urin

0,4 ml Urin werden mit 0,1 ml 3 mol/l HCl und 1 ml Dichlorethan (Uvasol®) in Reaktionsgefäßen der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg versetzt und 20 min lang geschüttelt. Nach Zentrifugation (3 min, 8800 g) werden 0,5 ml der Dichlorethanphase mit 0,5 ml 1 mol/l NaOH versetzt und 5 min geschüttelt. Nach Zentrifugation (1 min, 8800 g) werden 0,1 ml der NaOH-Phase mit 1 ml 1 mol/l NaOH verdünnt und die Fluoreszenz bei den oben angegebenen Anregungs- und Emissionswellenlängen gemessen.

Bestimmung des konjugierten zusammen mit dem nicht konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen

6 Volumenteile Urin werden mit 1 Volumenteil 0,5 mol/l Acetat-Puffer pH 4,5 und 0,06 ml β -Glucuronidase/Arylsulfatase (5,2 kU/l β -Glucuronidase und 2,6 kU/l Arylsulfatase; Fa. Boehringer Mannheim) pro ml versetzt und 24 Stunden lang bei 37° C inkubiert (8). Die Extraktion und Messung des mit Glucuronsäure konjugierten und des evtl. mit Sulfat veresterten Naproxen und Desmethylnaproxen zusammen mit dem nicht konjugierten Anteil dieser Substanzen erfolgt wie oben beschrieben.

Standardkurven wurden mit der Reinsubstanz des Naproxen und Desmethylnaproxen hergestellt, die uns freundlicherweise von der Fa. Syntex, Palo Alto, zur Verfügung gestellt wurde.

Ergebnisse

Messung von Naproxen und Desmethylnaproxen im Serum

Abbildung 1 zeigt das Anregungs- und Emissionsspektrum von Naproxen in wäßriger Lösung. Die Maxima des Anregungsspektrums liegen bei 235, 270 und 325 nm, das Maximum des Emissionsspektrums bei 363 nm. Die Fluoreszenz nimmt bei der beschriebenen Extraktionsmethode und bei einer Anregungswellenlänge von 270 nm und einer Emissionswellenlänge von 363 nm bis zu einer Konzentration von 0,100 g/l linear zu (Abb. 2). Bei einer Konzentration von 0,200 g/l beträgt die Fluoreszenz 83% des Sollwertes. Der Fluoreszenzleerwert lag bei 20 Seren verschiedener Personen bei 5 ± 3 Fluoreszenzeinheiten ($\bar{x} \pm s$).

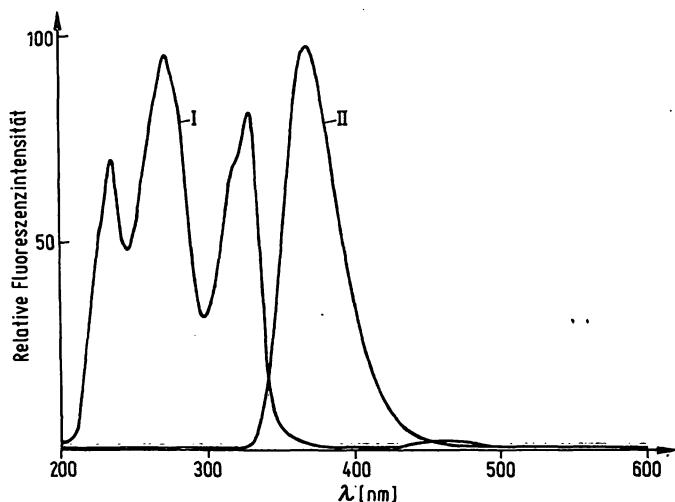


Abb. 1. Fluoreszenzspektrum von Naproxen in 1 mol/l NaOH. I = Anregungsspektrum, II = Emissionsspektrum.

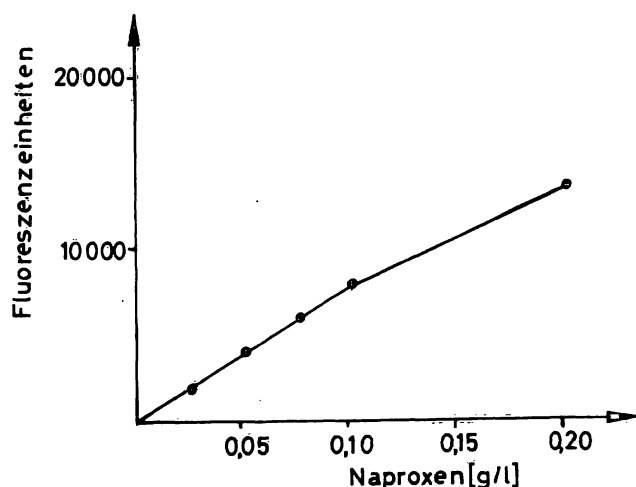


Abb. 2. Standardkuve von Naproxen in Serum. Angegeben sind die Mittelwerte der Fluoreszenz, die mit 5 verschiedenen Seren gewonnen wurden.

Bei 12 Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin 212 bis 815 $\mu\text{mol/l}$) lag der Fluoreszenzleerwert bei 7 ± 4 Fluoreszenzeinheiten, bei 7 Patienten mit Ikterus (Serumbilirubin 72 bis 225 $\mu\text{mol/l}$) bei 6 ± 4 Fluoreszenzeinheiten. Die Nachweisbarkeitsgrenze (doppelter Leerwert) liegt bei 0,07 mg/l, die Wiederfindungsrate bei 71,1%. Die Standardabweichung der Standardwerte von 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 g/l beträgt im Mittel $\pm 2,47\%$ ($\pm 1,6-3,3\%$) ($n = 20$).

Abbildung 3 zeigt das Excitations- und Emissionsspektrum von Desmethylnaproxen. Die Maxima des Anregungsspektrums liegen bei 247 nm, 296 nm und 349 nm. Das Maximum des Emissionsspektrums bei 421 nm. Die Fluoreszenzintensität von Desmethylnaproxen ist bei einer Anregungswellenlänge von 349 nm und einer Emissionswellenlänge von 421 nm im Mittel um den Faktor 2,16 höher als diejenige des Naproxen ($n = 10$, Konzentra-

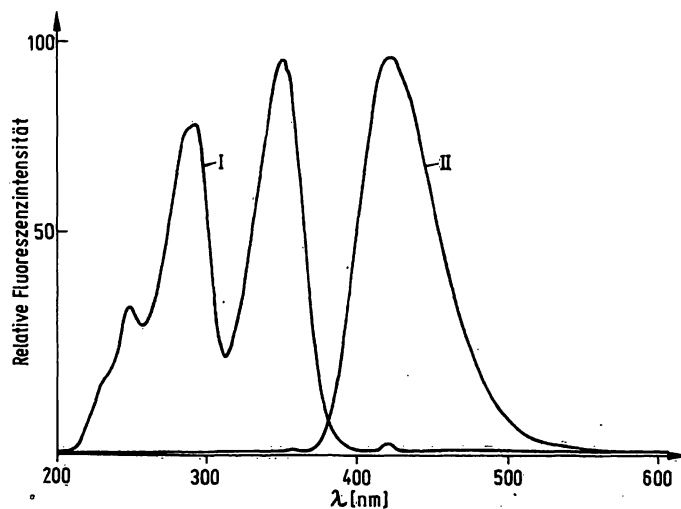


Abb. 3. Fluoreszenzspektrum von 6-Desmethylnaproxen in 1 mol/l NaOH. I = Anregungsspektrum, II = Emissionsspektrum.

tion 0,025 bis 0,075 g/l). Die Standardkurve für Desmethylnaproxen ist bis 0,100 g/l linear (Abb. 4). Bei einer Konzentration von 0,200 g/l wurde eine Fluoreszenzintensität von 93,3% des Sollwertes gemessen. Der Fluoreszenzleerwert lag bei 20 Seren verschiedener Personen bei 32 ± 12 Fluoreszenzeinheiten. Die untere Nachweisbarkeitsgrenze für Desmethylnaproxen beträgt 0,16 mg/l. Die Wiederfindungsrate für Desmethylnaproxen liegt bei der angegebenen Methode bei 77,9%. Die Standardabweichung der Standardwerte von 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 g/l beträgt im Mittel $\pm 3,03\%$ ($\pm 2,4-3,5\%$) ($n = 20$). Die Fluoreszenz des Desmethylnaproxen ist während der Messung im Fluorometer nicht konstant. Sie nimmt während der Einwirkung des Lichts der Anre-

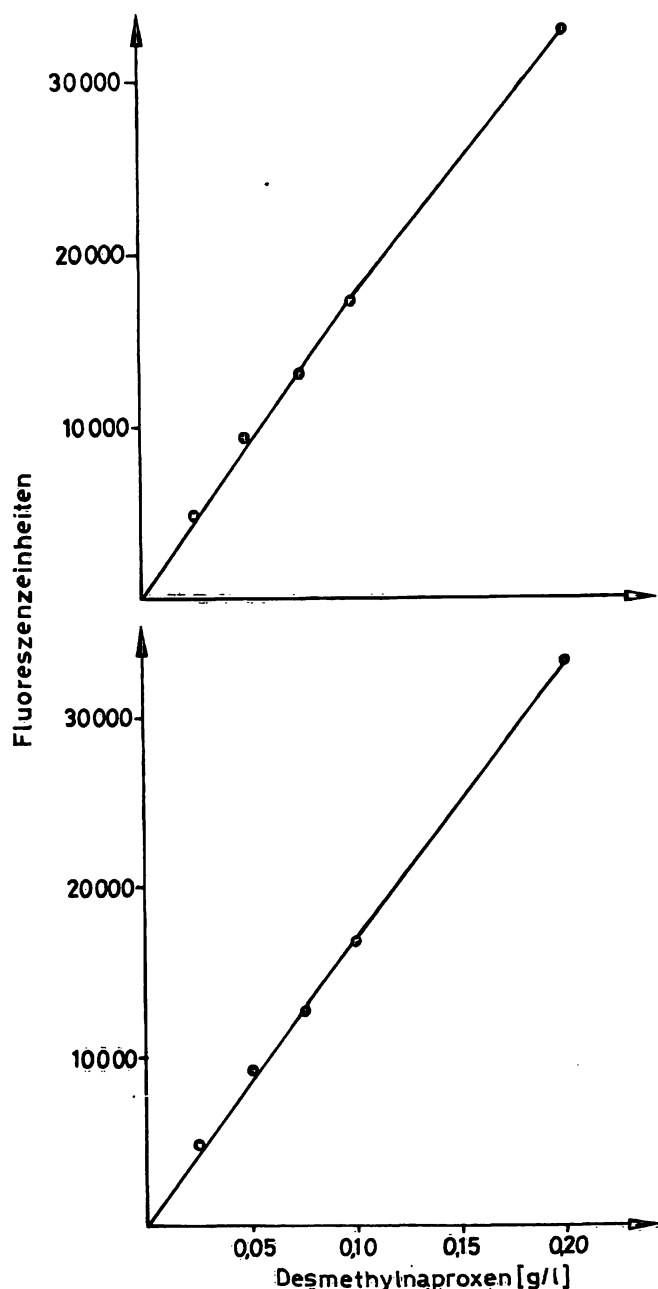


Abb. 4. Standardkurven von Desmethylnaproxen. Oben mit Zusatz von 0,100 g/l Naproxen. Angegeben sind die Mittelwerte der Fluoreszenz, die mit vier bis fünf verschiedenen Seren erhalten wurden.

gungswellenlänge (349 nm) innerhalb von 5 min bei einer Konzentration von 0,100 g/l um 20% ab, bei einer Konzentration von 0,050 g/l um 35%.

Während die Fluoreszenz des Desmethylnaproxen durch 0,100 g/l Naproxen nicht beeinflusst wird (Abb. 4), verursacht Desmethylnaproxen (0,100 g/l) eine Fluoreszenzabnahme des Naproxen von im Mittel 11,6% ($n = 4$) (Abb. 5).

Abbildung 6 zeigt die Serumspiegel von Naproxen bei 5 gesunden Probanden (2 Frauen, 3 Männer, 22–42 Jahre alt, 55–82 kg) nach einmaliger Einnahme von 750 mg Naproxen in Kapselform in nüchternem Zustand. Es ließ sich bei einer Anregungswellenlänge von 349 nm kein Desmethylnaproxen im Serum dieser Probanden nachweisen. Die Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2\beta}$) lagen im Mittel bei $17,1 \pm 2,1$ Stunden.

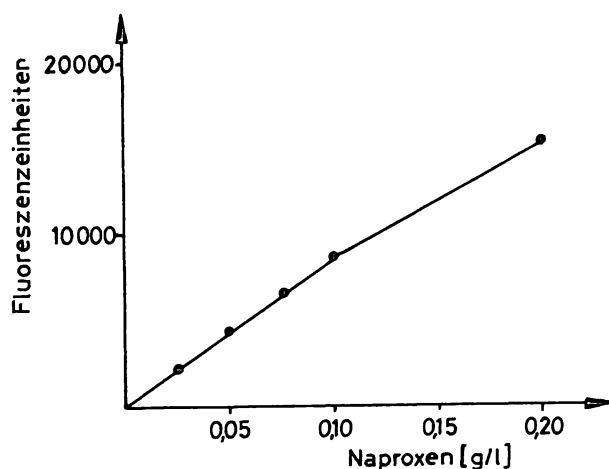


Abb. 5. Standardkurve von Naproxen in Serum, dem 0,100 g/l Desmethylnaproxen zugesetzt wurden. Angegeben sind die Mittelwerte der Fluoreszenz, die mit vier verschiedenen Seren erhalten wurden.

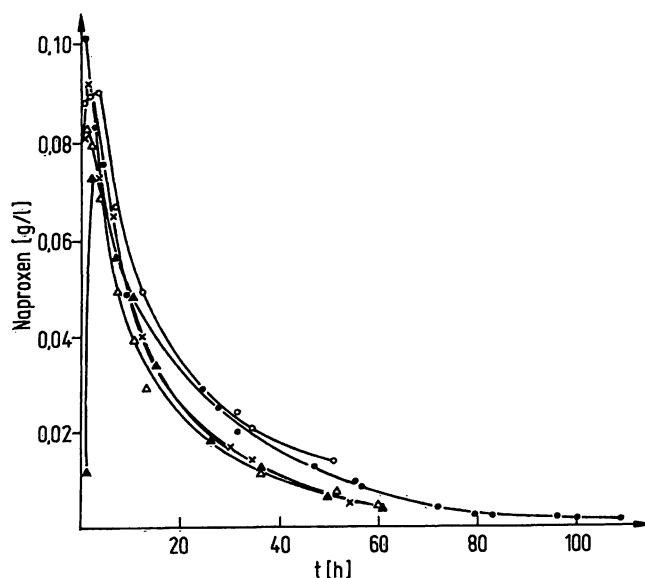


Abb. 6. Konzentrationen von Naproxen im Serum bei 5 gesunden Probanden nach einmaliger Einnahme von 750 mg Naproxen.

Messung von Naproxen und Desmethylnaproxen und ihrer Konjugate im Urin

Bei den Messungen im Urin lagen die Leerwerte bei den für Naproxen benützten Wellenlängen (270 und 363 nm) bei $7,0 \pm 5$ Fluoreszenzeinheiten, bei den für Desmethylnaproxen benützten Wellenlängen (349 und 421 nm) bei 10 ± 8 Fluoreszenzeinheiten. Die Nachweisbarkeitsgrenze lag für Naproxen bei 0,22 mg/l, diejenige für Desmethylnaproxen bei 0,15 mg/l. Da die Leerwerte nach der Inkubation des Urins mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase auf über das doppelte anstiegen (16 ± 7 Fluoreszenzeinheiten für die Naproxenbestimmung und 25 ± 8 Fluoreszenzeinheiten für die Desmethylnaproxenbestimmung) war die untere Nachweisbarkeitsgrenze bei der gemeinsamen Bestimmung des konjugierten und nicht konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen mit 0,5 mg/l Naproxen und 0,3 mg/l Desmethylnaproxen höher als bei der Bestimmung des nichtkonjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen.

Abbildung 7 zeigt die kumulative Ausscheidung von unkonjugiertem und konjugiertem Naproxen und Desmethylnaproxen bei einem gesunden, 42 Jahre alten, 80 kg schweren Mann, der in nüchternem Zustand einmalig 750 mg Naproxen in Kapselform eingenommen hatte. Insgesamt wurden innerhalb von 102,25 Stunden 371,35 mg Naproxen und Desmethylnaproxen wiedergefunden, entsprechend 49,5% der eingenommenen Naproxenmenge. 75,8% wurden in Form des unveränderten und konjugierten Naproxen und 24,2% in Form des un-

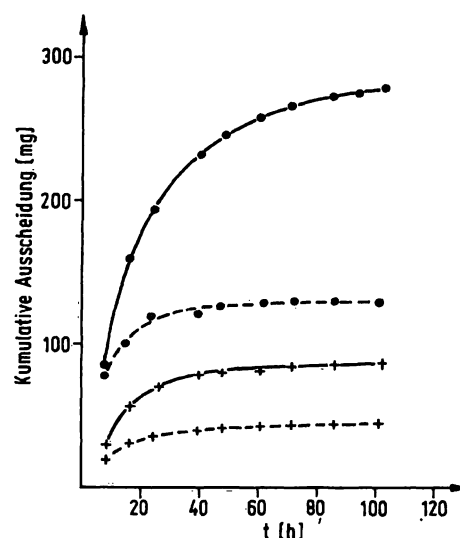


Abb. 7. Kumulative Ausscheidung von Naproxen ●—● und Desmethylnaproxen +—+ im Urin nach einmaliger Einnahme von 750 mg Naproxen. — = konjugiertes und nicht konjugiertes Naproxen und Desmethylnaproxen. — — — = nichtkonjugiertes Naproxen und Desmethylnaproxen.

veränderten und konjugierten Desmethylnaproxen gefunden. 76,7% des ausgeschiedenen Naproxen und 84,5% des ausgeschiedenen Desmethylnaproxen waren konjugiert und ließen sich mit dem verwendeten Enzympräparat nachweisen (Tab. 1). Wie Tabelle 2 zeigt, ließen sich bei täglichen Urinmengen von 1200 bis 2000 ml Naproxen und Desmethylnaproxen 102,25 Stunden lang mit ausreichender Genauigkeit im Urin messen.

Tab. 1. Menge und Prozentsatz des innerhalb von 102,25 Stunden im Urin eines gesunden Probanden ausgeschiedenen nicht konjugierten und konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen nach einmaliger oraler Einnahme von 750 mg Naproxen. Insgesamt wurden 49,5% der eingenommenen Naproxenmenge im Urin wiedergefunden.

	Naproxen				Desmethylnaproxen				
Konjugiert und nicht – konjugiert	nichtkonjug.		konjugiert		konjugiert und nichtkonjug.		nichtkonjug.	konjugiert	
(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
281,59	65,07	23,31	216,51	76,7	89,75	13,93	15,5	75,83	84,5

Tab. 2. Konzentration und im Urin ausgeschiedene Menge von Naproxen und Desmethylnaproxen bei einem Probanden, der einmalig 750 mg Naproxen eingenommen hatte.

Zeit	Urinmenge	Naproxen				6-Desmethylnaproxen			
		konjug. und nichtkonjug.		nichtkonjug.		konjug. und nichtkonjug.		nichtkonjug.	
(h)	(ml)	(g/l)	(mg)	(g/l)	(mg)	(g/l)	(mg)	(g/l)	(mg)
0–6	242	0,3187	89,90	0,08060	22,75	0,11370	32,10	0,01121	3,16
6–15, 25	474	0,1359	75,15	0,03187	17,62	0,05213	28,82	0,00742	4,10
15, 25–23, 25	650	0,04592	34,81	0,01000	7,88	0,01429	10,84	0,00218	1,65
23, 25–39, 25	1190	0,03064	36,41	0,00563	7,80	0,00687	9,53	0,00152	2,11
39, 25–47, 75	560	0,01873	12,25	0,00393	2,56	0,00376	2,46	0,00116	0,65
47, 75–60, 75	1250	0,00892	12,97	0,00210	3,06	0,00161	2,35	0,00068	0,99
60, 75–71, 75	665	0,01031	7,99	0,00186	1,40	0,00246	1,90	0,00045	0,35
71, 75–85, 75	1000	0,00525	6,12	0,00111	1,10	0,00063	0,73	0,00039	0,39
85, 75–93, 25	1140	0,00271	3,60	0,00039	0,44	0,00027	0,36	0,00031	0,35
93, 25–102, 25	680	0,00291	2,31	0,00062	0,42	0,00056	0,79	0,00062	0,42
0–102,25			281,59		65,07		89,76		13,92

B. Krieg

Chemie für Mediziner

2. Auflage

17 cm x 24 cm. VIII, 305 Seiten. Mit 181 farbigen Abbildungen und 30 Tabellen.
1978. Plastik flexibel DM 36,- ISBN 3 11 007737 X
(de Gruyter Lehrbuch)

In diesem Buch werden wichtige Grundlagen der Chemie behandelt. Es ist abgestimmt auf den Gegenstandskatalog für Studierende der Medizin (die 2. Auflage 1976 ist berücksichtigt). Geeignet ist das Buch für jeden, der Grundlagenkenntnisse in Chemie erwerben will, vornehmlich für Studenten der Fächer Medizin, Biologie und Pharmazie sowie andere Fachrichtungen mit biochemischen Aspekten.

**A. Trautwein
U. Kreibitz
E. Oberhausen**

Physik für Mediziner

Biologen, Pharmazeuten

2., verbesserte Auflage.

17 cm x 24 cm. XIV, 576 Seiten. Mit 353 Abbildungen. 1978.
Plastik flexibel DM 38,- ISBN 3 11 007631 4
(de Gruyter Lehrbuch)

Das de Gruyter Lehrbuch „Physik für Mediziner“ wendet sich vornehmlich an Studenten der Human-, Zahn- und Veterinärmedizin, aber auch an Studierende der Pharmazie und Biologie. Der Stoffinhalt genügt vollständig den Anforderungen des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Vorprüfung (GK 1, 2. Auflage 1976), enthält aber darüber hinaus die Physik in umfassender Form, so daß das Buch für den angesprochenen Leserkreis auch über die Prüfungen in Physik hinaus eine wertvolle Informationsquelle ist. Grundlegende Begriffe und physikalische Zusammenhänge werden an einfachen Modellen eingeführt, wodurch die mathematische Formulierung auch für den Studienanfänger überschaubar bleibt.

Zahlreiche medizinisch-biologische Beispiele sollen die Motivation des Lesers verstärken.

W. Schwemmler

Mechanismen der Zellevolution

Grundriß einer modernen Zelltheorie

17 cm x 24 cm. Etwa 300 Seiten. 120 Abbildungen und 30 Tabellen. 1 Klapptafel.
1978. Plastik flexibel. Etwa DM 45,- ISBN 3 11 006776 5

J. Paul

Zell- und Gewebekulturen

Aus dem Englischen übersetzt und bearbeitet von H. Maurer.
17 cm x 24 cm. Etwa 600 Seiten. 1979. In Vorbereitung.
ISBN 3 11 007019 7

Preisänderungen vorbehalten

G. Kahl (Editor)

Biochemistry of Wounded Plant Tissues

Edited by Dr. Günter Kahl, Professor for Botany, Department of Biology, Johann Wolfgang Goethe University of Frankfurt am Main.

1978. 17 cm x 24 cm. 684 pages. Hardcover DM 180.00
ISBN 311 006801 X

This volume comprises original studies and survey articles by competent scientists from world-famous laboratories. It offers an overview of the present state of knowledge as regards the biochemistry and molecular biology of wound processes and woundhealing mechanisms as based on model systems from the plant kingdom. Extensive bibliographies of most recent literature are appended to each article, making the volume a rich source of information.

I. Lamprecht
A. I. Zotin
(Editors)

Thermodynamics of Biological Processes

Edited by Dr. rer. nat. I. Lamprecht, Physicist, Professor for Biophysics, Free University Berlin, Institute for Biophysics, Berlin (West) and Dr. A. I. Zotin, Zoologist, Professor for Developmental Biology, Laboratory of Developmental Biophysics, N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow.

1978. 17 cm x 24 cm. 448 pages, 69 figures.
Hardcover DM 180.00 ISBN 311 007312 9

Two groups of scientists from zoology, developmental biology and biophysics present an interesting application of the thermodynamics of non-linear irreversible processes to biological problems such as metabolism, development and aging. This monograph should lead to a deeper understanding of all these problems.

Diskussion

Die Beschriebene fluorometrische Bestimmungsmethode für Naproxen und Desmethylnaproxen ist empfindlich und spezifisch. Sie gestattet die gleichzeitige Messung von Naproxen und Desmethylnaproxen aus 0,1 ml Serum oder 0,4 ml Urin. Die gleichzeitige Messung von Naproxen und Desmethylnaproxen ohne vorherige Trennung beruht auf den unterschiedlichen Anregungswellenlängen der beiden Substanzen. Da Desmethylnaproxen im alkalischen Milieu offensichtlich durch die Einwirkung des Lichts der Xenonlampe des Fluorometers zersetzt wird, muß der Fluoreszenzmeßwert unmittelbar nach dem Einsetzen der Küvette in das Gerät abgelesen werden. Wegen der niedrigen Eigenfluoreszenz von Serum kann in der Regel auf die Bestimmung der Leerwertfluoreszenz verzichtet werden. Dies gilt auch für Serum von Patienten mit Niereninsuffizienz und Ikterus. Inwiefern gleichzeitig verabreichte Medikamente die Messungen stören, muß im Einzelfall geprüft werden.

Der beobachtete Anstieg der Fluoreszenzleerwerte nach der Inkubation des Urins mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase führt zu einem deutlichen Anstieg der Nachweisbarkeitsgrenze von Naproxen und 6-Desmethylnaproxen im Urin. Die innerhalb von 102,25 Stunden gemessenen Urinkonzentrationen nach einmaliger Verabreichung von 750 mg Naproxen ließen sich aber gut bestimmen, da die Urinkonzentrationen in diesem Zeitraum ausreichend groß waren. Die Ursache für den Anstieg der Leerwertfluoreszenz nach der enzymatischen Spaltung ist unbekannt. Sie könnte auf im Urin ausgeschiedenen konjugierten Substanzen beruhen, die nach Abspaltung mit Dichlorethan extrahiert werden können.

Durch die Inkubation des Urins mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase läßt sich der größere Teil der ausgeschiedenen Konjugate von Naproxen und Desmethylnaproxen getrennt bestimmen. Ob bei der beschriebenen Methodik neben dem mit Glucuronsäure konjugierten Naproxen und Desmethylnaproxen auch mit Sulfat verestertes Naproxen oder Desmethylnaproxen bestimmt wird, ist un-

bekannt. Sulfatester von Naproxen und Desmethylnaproxen sind bisher im menschlichen Urin nicht nachgewiesen worden (4, 7).

Nach Angaben der Fa. Syntex ist zu vermuten, daß weder Naproxen noch Desmethylnaproxen durch diese Hydrolysebedingungen zerstört werden. Die Methode kann deshalb eventuell zur Bestimmung aller im Urin ausgeschiedener Konjugate erweitert werden. Etwa ein Drittel der Naproxenkonjugate und etwa die Hälfte der Desmethylnaproxenkonjugate im menschlichen Urin sind bisher unbekannt (7). Theoretisch wäre es denkbar, daß die Bestimmung der Glucuronide mit Hilfe der β -Glucuronidase durch im Urin vorkommende Hemmstoffe der Glucuronidase beeinflusst wird. Dieser Einfluß müßte sich aber durch Zusatz einer größeren Enzymmenge ausschalten lassen.

Anttila (6) benutzte zur fluorometrischen Messung des Naproxen im Serum eine Anregungswellenlänge von 330 nm. Hierbei ist — bei Extraktion mit Benzol — jedoch die Empfindlichkeit der Methode wesentlich geringer (Nachweisbarkeitsgrenze 0,5 mg/l).

Naproxen wurde — wie auch von anderen Autoren nachgewiesen wurde (5, 7), — nach oraler Verabreichung rasch aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Die Eliminationshalbwertszeiten des Arzneimittels lagen bei den fünf untersuchten, gesunden Personen mit im Mittel 17,2 Stunden etwas höher als in der Literatur angegeben (4, 5, 7) (14 Stunden). Da die Eliminationsgeschwindigkeit des Naproxen nicht konzentrationsabhängig ist (5), sind die Unterschiede der Eliminationshalbwertszeiten nicht mit der unterschiedlichen Dosierung zu erklären (1,1 bis 1,4 mg/kg bei (7)). Eine gleichzeitige Messung von Naproxen und seiner Metabolite mit der fluorometrischen Methode scheidet als Ursache der längeren Halbwertszeiten aus. Denn Desmethylnaproxen fluoresziert bei der Anregungswellenlänge des Naproxen nicht und ist im Serum auch nicht nachweisbar und die Konjugate von Naproxen lassen sich mit Dichlorethan nicht extrahieren.

Literatur

1. Boost, G. (1975), *Arzneim. Forsch.* 25, 298–301.
2. Clarke, A. K., Bannes, C. G., Goodman, H. V., Eade, A. W. T., Misra, N. N., Cochrane, G. M. & Stoppard, M. (1975), *Arzneim. Forsch.* 25, 302–304.
3. Lussier, A., Arsenault, A. & Varady, J. (1978), *Clin. Pharmacol. Ther.* 23, 402–407.
4. Runkel, R., Chaplin, M., Boost, G., Segre, E. & Forchelli, E. (1972), *J. Pharm. Sci.* 61, 703–708.
5. Runkel, R., Forchielle, E., Sevelius, H., Chaplin, M. & Segre, E. (1973), *Clin. Pharmacol. Ther.* 15, 261–266.
6. Anttila, M. (1977), *J. Pharm. Sci.* 66, 433–434.
7. Runkel, R., Forchielle, E., Boost, G., Chaplin, M., Hill, E., Sevelius, R., Thompson, G. & Segre, E. (1973), *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 2, 29–36.
8. Heni, N. & Glogner, P. (1976), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 293, 183–186.

Priv. Doz. Dr. H. Held,
Stiftungskrankenhaus,
8860 Nördlingen